

**Einfluß der verschiedenen Erkrankungen
des Herzens, der Glykosidart und des Alters
auf die Häufigkeit und Symptomatik
glykosidinduzierter Intoxikationen**

von
Ulrich Hahn
—
aus
Gelnhausen

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546214_0042

Aus der Poliklinik für Innere Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. C. Korth

**Einfluß der verschiedenen Erkrankungen
des Herzens, der Glykosidart und des Alters
auf die Häufigkeit und Symptomatik
glykosidinduzierter Intoxikationen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Ulrich Hahn
aus
Gelnhausen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. E. Wetterer

Referent: Professor Dr.-C. Korth

Tag der mündlichen Prüfung: 1. März 1968

EINLEITUNG

Seit Einführung der Digitalis in die Klinik durch Withering hat die Diskussion über Nebenwirkungen und Intoxikationen durch diese Droge und andere herzwirksame Glykoside nicht aufgehört. Die Befreiung der Digitalis von unerwünschten Ballaststoffen, zunehmende Klärung des chemischen Strukturbildes der wirksamen Bestandteile und deren Reindarstellung haben dazu geführt, daß die Häufigkeit der subjektiven und objektiven Intoxikationserscheinungen zurückgingen.

Neue Erkenntnisse, die in den letzten Jahren auf dem Gebiet des Elektrolytstoffwechsels gewonnen wurden, haben uns gelehrt, bei jeder Glykosidtherapie ein besonderes Augenmerk auf den Kaliumhaushalt zu richten. Dies ist jedoch in der Praxis meist schwierig. Die Tatsache, daß von Saluretika, die eine Hypokaliämie mit sich bringen, immer mehr Gebrauch gemacht wird, hat in letzter Zeit dazu geführt, daß trotz der neuen Anhaltspunkte, die uns die Elektrolytstoffwechselforschung gebracht hat, Intoxikationserscheinungen während einer Digitalisbehandlung eher zu- als abgenommen haben.

Aber auch bei ausgeglichenem Kaliumspiegel im Serum lassen sich Digitalisnebenwirkungen nicht immer vermeiden. Der noch nicht endgültig geklärte biochemische Wirkungsmechanismus der Digitalis, die hohe Wirksamkeit der Glykoside in der Behandlung der Herzinsuffizienz, und nicht zuletzt die Problematik der Nebenerscheinungen bewirken es, daß die Digitalistherapie aktuell ist wie am ersten Tag.

Wir haben uns zur Aufgabe gemacht, aus einer großen Patientenzahl, die mit herzwirksamen Glykosiden behandelt wurde, die Abhängigkeit häufig vor-

kommender Nebenwirkungen vom Alter, von der Art des Glykosides und von der Art der Herzinsuffizienz statistisch zu untersuchen.

Es werden wohl immer wieder Angaben über Nebenwirkungen gemacht, die z. T. aus der klinischen Empirie gewonnen wurden und als Fallstatistik publiziert werden. Da diese Mitteilungen in ihren Ergebnissen oft sehr widersprüchlich sind, sollen unsere Untersuchungen einer genauen Signifikanzanalyse unterzogen werden.

MATERIAL UND METHODIK

Es wurden die Krankengeschichten von 1238 herz- und kreislaufkranken Patienten katamnestisch untersucht. 751 Patienten dieses Kollektives wurden mit herzwirksamen Glykosiden behandelt. Die Unverträglichkeitserscheinungen unter der Glykosidbehandlung wurden aus Notizen, die der Stationsarzt jeweils am unteren Rand der Fieberkurve vermerkt hatte, erfaßt.

Es wurden nur Krankenblätter von den Stationen ausgewertet, die auf Glykosid induzierte Intoxikationsercheinungen ein besonderes Augenmerk richteten. Die Anmerkungen auf den Kurven und ihre Symbolisierungen waren mit ihnen vereinbart worden. Die Grunderkrankungen der Patienten sind aus Tabelle 1 zu erkennen.

Es werden in dem aufgeführten Patientengut nur Herzkranke berücksichtigt, deren Elektrolythaushalt unter besonderer Beachtung des Kaliumspiegels im Serum ausgeglichen war. Bekannte extrakardiale Störfaktoren, die zu einer besonderen Glykosidempfindlichkeit hätten führen können, wurden nach Möglichkeit beseitigt.

Um dem "Fehler der zu kleinen Zahl" bei der statistischen Berechnung auszuweichen, werden selten angewandte Medikamente nicht berücksichtigt und nach unserem Krankengut selten auftretende Intoxikationsercheinungen, wie z.B. entoptische Phänomene (Kornblumenphänomen unter Digitalis), Schlafstörungen und zentralnervöse Störungen nicht mitverwertet. Dadurch ergibt sich zur Auswertung für die angewandten statistischen Methoden in den meisten Gruppen ein genügend großes Kollektiv.

Von den Glykosiden wurden geprüft: Strophanthin, Digitalis in intravenöser und oraler Applikationsform, je ein Glykosid aus *Convallaria maialis* (intravenös) und aus der *Scilla maritima* in oraler Applikationsform. Tabelle 2 zeigt den Anteil der berücksichtigten vier herzwirksamen Medikamente an der Behandlung der 751 Patienten.

Tabelle 1

Gesamtzahl der untersuchten Fälle

Grunderkrankung	Absolut	%	Intoxi- kationen	% der Intoxi- kationen
Hypertonien	558	43,6	26	4,8
Degenerative Herzerkrankungen	320	26,3	30	10,2
Cor pulmonale	44	3,7	7	19,2
Herzinfarkte	51	4,2	6	13,2
Mitralfehler	189	15,6	11	6,1
Aortenienler	14	1,2	3	27,1
Mehrklappenienl.	52	4,3	4	8,3
Angeb. Herzfehl.	10	0,8	1	11,1
Gesamtzahl	1238	100	88	100

Mit herzwirksamen Medikamenten behandelt: 751 Patienten.

Tabelle 2

Anteile der verschiedenen Glykosidarten an der
Behandlung

Glykosidart	n	%
Strophanthin i.v.	304	27,7
Digitalis gesamt	560	51
Digitalis oral	536	48,7
Digitalis i.v.	24	2,3
Convallaria i.v.	46	4,19
Scilla oral	190	17,2
Gesamtzahl	1100	100

Die Gesamtzahl der Glykosidbehandlungen ist größer als die der behandelten Patienten, da 66% der Patienten mit mehr als einem Glykosid behandelt wurden.

Dabei ist zu beachten, daß die Summe der einzelnen Behandlungen größer ist als die Summe der behandelten Patienten, da 66 % der Patienten mehr als eines der vier berücksichtigten Medikamente erhalten haben.

Tabelle 3 gibt einen Überblick der Altersverteilung der behandelten Patienten wieder, wobei aus naheliegenden Gründen die Altersklasse zwischen 51 und 70 Jahren den größten Anteil stellt.

Es erscheint aus Gründen der Übersichtlichkeit und der statistischen Methodik angebracht, eine Einteilung der Herzkrankheiten nach Art der hämodynamisch im Vordergrund stehenden Insuffizienz durchzuführen. Als Kriterium zu dieser hämodynamischen Gruppierung dienten die klinischen Daten und Laborbefunde, die bei allen Patienten zur Verfügung standen.

Im einzelnen konnten berücksichtigt werden:

1. klinische Symptome der Rechtsinsuffizienz
2. klinische Symptome der Linksinsuffizienz
3. röntgenologische Untersuchung der Lunge
4. Angaben über unmittelbare Herzerscheinungen, wie Herzdilatation (röntgenologisch)
 - Pulsfrequenz
 - Rhythmusstörungen, wie absolute Arrhythmie
 - Pulsdefizit
 - Bigeminie usw.
5. Elektrokardiogramme in allen Fällen
6. in einem großen Teil der Fälle zusätzlich herzdynamische Untersuchungsergebnisse nach BLUMBERGER, sowie kreislaufdynamische Befunde, die nach der Methode WEZLER und BÖGER sowie BROEMSER und RANKE gewonnen wurden.

Tabelle 3

Altersverteilung der behandelten Patienten

Alter	n	%
11 - 20	8	1,0
21 - 30	20	2,6
31 - 40	48	6,2
41 - 50	103	13,6
51 - 60	208	28,4
61 - 70	226	30,0
71 - 80	126	16,7
über 80	12	1,5
Gesamtzahl	751	100

Unter Berücksichtigung aller hier aufgeführten Untersuchungen ergab sich eine Einteilung in vier Gruppen:

1. Patienten mit einer Doppelinsuffizienz
2. Patienten mit einer vorwiegenden Rechtsinsuffizienz
3. Patienten mit einer vorwiegenden Linksinsuffizienz
4. Patienten ohne unmittelbare Insuffizienzerscheinungen

Die Gruppe "ohne unmittelbare Insuffizienzerscheinungen" umfaßt die Myokardinfarkte, die ohne klinische Insuffizienzsymptomatik zur Behandlung kamen.

Die Altersverteilung der Patienten dieser vier Gruppen ist in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 5 zeigt die Altersverteilung unter Berücksichtigung verschiedener Glykoside bei Patienten ohne und mit Intoxikationserscheinungen während der Behandlung.

Tabelle 4

Altersverteilung der Insuffizienzarten

Alter	Doppel- insuffizienz	Rechts- insuffizienz	Links- insuffizienz	Ohne	Gesamt- zahl
11 - 20	5	0	3	0	8
21 - 30	15	1	3	1	20
31 - 40	26	9	10	1	46
41 - 50	66	14	15	6	101
51 - 60	131	33	29	15	208
61 - 70	140	34	36	20	230
71 - 80	91	11	15	8	125
Über 80	8	3	2	0	13
Gesamt- zahl	482	105	113	51	751

Tabelle 5
Anteil der Intoxikationen bezogen auf das Alter und die untersuchten Glykoside

Alter	Strophanthin				Digitalisglykoside				Convallaria maialis				Scilla maritima			
	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
11- 20	0	0	0	-	8	1	9	11,1%	0	0	0	-	1	0	1	-
21- 30	4	0	4	-	14	2	16	12,5%	4	0	4	-	6	0	6	-
31- 40	4	0	4	-	41	3	44	6,8%	4	1	5	20%	5	0	5	-
41- 50	36	3	39	7,7%	66	7	73	9,6%	1	1	2	50%	16	1	17	5,9%
51- 60	75	8	83	9,65%	156	17	173	9,81%	13	3	16	18,7%	51	1	52	1,92
61- 70	101	10	111	9,1%	128	20	156	12,8%	6	1	7	14,3%	64	0	64	-
Über70	56	7	63	11,1%	89	8	97	8,25%	10	2	12	16,7%	43	2	45	4,45%
Gesamt- zahl			304				560				46				190	

a = Altersverteilung der benutzten Glykoside -
minus Intoxikationsfälle
b = Altersverteilung der benutzten Glykoside bei
den Intoxikationsfällen
c = a + b
d = % b von c, wenn c = 100%

STATISTISCHE METHODIK

Unverträglichkeitserscheinungen während der Herztherapie wurden bezüglich der erwähnten einflußnehmenden Faktoren einer statistischen Analyse unterzogen. Als erstes wurde untersucht, ob sich die Behandlungsgruppe ohne Intoxikationszeichen (sog. Normalgruppe) von der Behandlungsgruppe mit Intoxikationszeichen (sog. Intoxikationsgruppe) bezüglich des Alters, der Art der Herzinsuffizienz und des angewandten Glykosides unterscheidet. Anschließend wurde geprüft, von welchem der verschiedenen Faktoren ein möglicher Unterschied abhängig sein könnte. Dazu wurden in beiden Gruppen sämtliche einflußnehmenden Parameter ausgeglichen, und nur ein Parameter in seiner Erwartungshäufigkeit für die Intoxikationsgruppe aus der Normalgruppe her berechnet. Dadurch sollen formale und kausale Ergebnisse abgegrenzt werden.

Ein Beispiel möge den Grund für dieses Vorgehen erläutern:

Wenn man bei einer statistischen Untersuchung feststellen würde, daß Frauen signifikant weniger an Lungenkrebs leiden als Männer, so ist dieses Ergebnis formal richtig. In diesem Fall würde aber z.B. nicht beachtet werden, daß möglicherweise Frauen überhaupt weniger rauchen als Männer, daß rauchende Frauen im Durchschnitt weniger Tabak konsumieren als Männer, daß Männer den Rauch z.B. häufiger inhalieren als Frauen, daß die Frauen in dieser hypothetischen Untersuchung einer anderen sozialen Schicht angehören als die Männer, daß jene z.B. auch auf Grund ihres Berufes mehr kanzerogene Noxen einatmen als die

berücksichtigten Frauen; dies alles zusätzlich zu vielen anderen einflußnehmenden Parametern.

Das Ergebnis wäre erst dann auch kausal richtig, wenn man Männer und Frauen mit gleichem Zigarettenkonsum, gleichem sozialem Status, gleichen Rauchgewohnheiten, gleichem Alter und vielen anderen unterschiedlichen Parametern bezüglich der Lungenkarzinomhäufung vergleichen würde.

Dieses Beispiel angewandt auf die hier benutzte statistische Analyse würde also die Fragestellung ergeben, ob sich z.B. 61 - 70-jährige der Normalgruppe an Doppelinsuffizienz leidend und mit Strophantin behandelt statistisch unterscheiden von demselben Patientenkollektiv aus der Intoxikationsgruppe, welches aber mit Digitalis behandelt wurde. Ein eventueller Unterschied ist dann nicht nur formal richtig, sondern auch kausal auf das Medikament zurückzuführen, da sich dann die beiden Gruppen in allen anderen Parametern nicht unterscheiden würden.

Als zweites wurde geprüft, ob sich in der Intoxikationsgruppe typische Häufungen von Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen finden, und ob dies im einzelnen auf das Alter, die Art der Herzinsuffizienz und das angewandte Medikament zurückgeführt und statistisch gesichert werden kann. In beiden Fällen wurden nur weibliche Patienten verglichen, da nur hier ein genügend großes Zahlenmaterial zur Verfügung stand.

Rechnerisch wurde so vorgegangen, daß aus der Verteilung von Alter, Art der Herzinsuffizienz und verwandtem Medikament in der Normalgruppe die Erwartungshäufigkeiten für die Intoxikationsgruppe berechnet wurden. Ein Unterschied der gefundenen und berechneten Häufigkeiten ist nach der sog. Nullhypothese nur zufällig. Darauf fußend wurde der Chi-Quadrattest angewandt, der es erlaubt festzustellen, ob die tatsächlich gefundenen von den erwarteten Häufigkeiten signifikant abweichen oder nicht, ob die Nullhypothese sich also als richtig oder unrichtig erweist.

Bedingung für den Chi-Quadrattest waren Erwartungshäufigkeiten nicht unter fünf Einzelfaktoren. Eine Signifikanzgrenze von 5 % wurde als ausreichend betrachtet (28).

Unter Konstanz der übrigen Parameter wurde dann die Erwartungshäufigkeit aus der gleich verteilten Normalgruppe für den explorierten Parameter in der Intoxikationsgruppe berechnet. Anschließend konnte die Signifikanz über den Chi-Quadrattest unter Berücksichtigung der jeweiligen Freiheitsgrade geprüft werden.

Die Intoxikationsgruppe wurde in gleicher Weise separat überprüft, zusätzlich aber noch auf den Unterschied hin zwischen drei neuen Parametern untersucht, nämlich Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen.

ERGEBNISSE

I. Korrelierung von Alter, Art des Glykosides und der Insuffizienz in der Normal- und Intoxikationsgruppe.

1. Von 751 behandelten Patienten zeigten 88 (11,7 %) Intoxikationserscheinungen während der Behandlung.

Tabelle 6 veranschaulicht den Anteil der Intoxikationen während der Behandlung mit verschiedenen Glykosiden.

38,6 % der Patienten, die Intoxikationserscheinungen zeigten, wurden mit mehr als einem Medikament behandelt.

33 % der Mehrfachbehandelten zeigten auch Intoxikationszeichen bei den anderen untersuchten Medikamenten.

Unter Berücksichtigung der in den Tabellen 2 - 5 niedergelegten Befunde ergaben sich beim Vergleich zwischen der Normalgruppe und der Intoxikationsgruppe folgende Tendenzen aus dem Unterschied zwischen tatsächlichem Befund und der errechneten Erwartungshäufigkeit:

- a) Digitalis und Strophanthin wurden von Patienten mit Rechtsinsuffizienz und Doppelinsuffizienz schlechter vertragen als von Patienten mit Linksinsuffizienz.
- b) Besonders Digitalis zeigte einen starken Trend zu einer Intoxikationshäufung bei Patienten unter 60 Jahren mit alleiniger Rechtsinsuffizienz und bei Patienten über 60 Jahren mit einer Doppelinsuffizienz.

Tabelle 6

Intoxikationserscheinungen während der Behandlung mit
verschiedenen Glykosiden

Medikament n	Gesamtzahl n	Intoxikationen n	Intoxikationen %
Strophanthin	304	28	9,2
Digitalis gesamt	560	58	10,35
Digitalis oral	536	50	9,35
Digitalis i.v.	24	8	33,3
Convallaria i.v.	46	8	17,4
Scilla oral	190	4	2,1
Summe der Behandlungen	1100	98	

38,6% (34) der Patienten, bei denen Intoxikationserscheinungen auftraten, wurden mit mehr als einem Medikament behandelt.

33% (11) der Mehrfachbehandelten zeigten auch Intoxikationserscheinungen bei den anderen untersuchten Medikamenten der obigen Tabelle.

- c) Strophanthin und Scilla maritima werden hierbei besser toleriert.
- d) Bei Linksinsuffizienz wurden alle Glykoside besser vertragen. Auffallen wenig treten Intoxikationserscheinungen bei linksinsuffizienten Herzen unter Scilla-medikation auf.

Die übrigen Prüfkombinationen lassen in Bezug auf Befund und Erwartungshäufigkeit keinen Trend in irgendeiner Richtung erkennen.

Aus statistischen Gründen werden beide Patientengruppen - wie bereits erwähnt - im folgenden so miteinander verglichen, daß jeweils zwei der einflußnehmenden Parameter in beiden Gruppen gleich sind, nur der dritte differiert. So sind z.B. in Tabelle 7 zur Berechnung der Erwartungshäufigkeiten aus der Normalgruppe nur Patienten ausgewählt worden mit gleicher Grundkrankheit, also Linksinsuffizienz, Rechtsinsuffizienz oder Doppelinsuffizienz. Auch die medikamentöse Behandlung ist die gleiche wie in der Intoxikationsgruppe.

Ein möglicher Unterschied könnte also nur noch durch das Alter bedingt sein.

In ähnlicher Weise wurde auch in Tabelle 8 und 9 verfahren, um möglichst jede Abhängigkeit des Ergebnisses von anderen einflußnehmenden Faktoren zu verhindern.

Die Gruppe "ohne klinische Insuffizienzzeichen" und die Gruppe der Konvalleriabehandelten wurde hierbei wegen der zu kleinen Zahl nicht mitberücksichtigt.

2. Alter und Intoxikationshäufigkeit

Der Vergleich der gefundenen Häufigkeit (Tabelle 7) gegenüber der gleich verteilten Erwartungshäufigkeit zeigt insgesamt keinen signifikanten Unterschied. Auch Tendenzspekulationen hinsichtlich der Häufung von Intoxikationen innerhalb einer bestimmten Altersklasse sind infolge der geringen Höhe der Abweichungen nicht vertretbar.

3. Glykosidart und Intoxikationshäufigkeit

Es zeigt sich (Tabelle 8) in der gefundenen Häufigkeit gegenüber der gleichverteilten Erwartungshäufigkeit ein 1 % signifikanter Unterschied im Auftreten von Intoxikationssymptomen bei den vier verschiedenen Präparaten. Also muß ein Unterschied in der Verträglichkeit der vier Präparate vorliegen.

Untersucht man gefundene und erwartete Häufigkeiten nunmehr bei den einzelnen Präparaten, so ergibt sich bei dem Medikament aus *Scilla maritima* eine auf dem 1 % - Signifikanzniveau gesicherte bessere Verträglichkeit.

Bei dem Konvallariapräparat dagegen ist eine Tendenz zu relativ schlechterer Verträglichkeit festzustellen, die etwa im Bereich des 5 % Niveaus liegt. Strophanthin- und Digitalispräparate zeigen keine Abweichungen von der zu erwartenden Intoxikationshäufigkeit.

Tabelle 7

Befunde und Erwartungswerte für die statistische Prüfung der
Altersverteilung

Alter	11 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	Gesamtzahl
Befund	19	29	31	20	99
Erwartungswert	21	29	29	20	99

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Gesamt	0,33	3
		Keine Unterschiede

Tabelle 8

Befunde und Erwartungswerte für die statistische Prüfung des
Einflusses der Glykoside

Glykosid	Strophanthin	Digitalis	Convallaria	Scilla	Gesamtzahl
Befund	28	58	8	5	99
Erwartungswert	27	50	4	18	99

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Gesamt	14,1	3
Scilla maritima	9,4	1%
Convall. maialis	4	5%

Tabelle 9

Befunde und Erwartungswerte für die statistische
Prüfung des Einflusses der Insuffizienzart

Insuffi- zienzart	Doppel- insuff.	Rechts- insuff.	Links- insuff.	Ohne Insuff.	Gesamt- zahl
Befund	64	16	13	6	99
Erwartungs- wert	60	10	25	4	99

Chi- Quadrat		Freiheits- grade	Signifikanz
Gesamt	10,16	3	2%
D:R:L	9,6	2	1%
R alleine	3,6		10%
L alleine	5,75		5%
R : L	9,3	1	1%

D - entspricht Doppelinsuffizienz

R - entspricht Rechtsinsuffizienz

L - entspricht Linksinsuffizienz

4. Art der Herzinsuffizienz und Intoxikationshäufigkeit

Beim Vergleich der gefundenen und erwarteten Häufigkeitsverteilung von Intoxikationen bei den vier verschiedenen Herzinsuffizienzgruppen (Tabelle 9) ergibt sich insgesamt ein signifikanter Unterschied von 5 %. Es muß also ein mehr oder weniger starker Einfluß der jeweiligen Insuffizienzart auf die Intoxikationshäufigkeit bestehen. Vernachlässigt man die Gruppe "ohne sichere Insuffizienzzeichen" wegen der zu geringen Anzahl, so ergibt sich für die restlichen drei Grundkrankheiten sogar eine 1 % signifikante Abweichung.

Der eigentliche Zusammenhang zwischen den Arten der Herzinsuffizienz ergibt sich rechnerisch am deutlichsten bei den isolierten Rechts- und Linksinsuffizienzen. Sie sind für sich alleine betrachtet ebenfalls 1 % signifikant, und zwar im Sinne einer deutlich geringeren Intoxikationsneigung bei den Linksinsuffizienzen und einer nicht ganz so deutlich ausgeprägten Intoxikationshäufung bei den Rechtsinsuffizienzen. Betrachtet man jeweils erwartete und gefundene Intoxikationshäufigkeiten, so ergibt sich für die Linksinsuffizienz eine 5 % signifikant geringere Intoxikationsneigung, für die Rechtsinsuffizienzen eine 10 % signifikant höhere Intoxikationsrate als es der Gleichverteilung der Intoxikationshäufigkeiten nach der Nullhypothese entsprechen würde.

II. Korrelationen zwischen Alter, Glykosid- und Insuffizienzart einerseits und den Symptomen Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen andererseits.

In der Gruppe der behandelten Patienten mit Intoxikationszeichen waren Alter und Art der Herzinsuffizienz entsprechend Tabelle 10 und 11 verteilt. Es soll untersucht werden, ob sich ein statistisch beweisbarer Zusammenhang findet zwischen dem Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen und dem Alter der Patienten, Medikation und Insuffizienzart.

Sehstörungen lagen nur in einem Fall bei Digitalismedikation vor und können wegen der geringen Häufigkeit nicht mitberücksichtigt werden. Aus dem gleichen Grund wurde darauf verzichtet, die während der Behandlung aufgetretenen Rhythmusstörungen genauer zu differenzieren. Die Verteilung der genannten Intoxikationszeichen bezogen auf die verwandten Medikamente läßt sich aus Tabelle 12 erkennen.

Um auch Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Art der Herzinsuffizienz und Art des Intoxikationszeichens (Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen) statistisch auswerten zu können, wurde das Material entsprechend Tabelle 14 und 15 aufgeschlüsselt. Aus Tabelle 15 ergibt sich außerdem, daß 88 Patienten 108 mal Intoxikationszeichen boten, deren Verteilung auf die verschiedenen Medikamente Tabelle 13 wiedergibt.

Tabelle 10

Altersverteilung der Patienten mit Intoxikations-
zeichen

Alter	Anzahl	%
11 - 20	1	1,15
21 - 30	2	2,3
31 - 40	4	4,6
41 - 50	10	11,5
51 - 60	25	28,3
61 - 70	30	33,9
71 - 80	14	15,9
Über 80	2	2,3
Gesamtzahl	88	100

Tabelle 11

Altersverteilung der Insuffizienzarten

Alter	Doppelin- suffizienz	Rechtsin- suffizienz	Linksinsuffizienz	Latente Insuffizienz
11 - 20	1	0	0	0
21 - 30	2	0	0	0
31 - 40	1	2	1	0
41 - 50	8	1	1	0
51 - 60	13	6	6	0
61 - 70	15	6	5	4
71 - 80	11	1	0	2
Über 80	2	0	0	0

Tabelle 12

Art der Nebenwirkungen unter dem Einfluß verschiedener
Herzglykoside

Glykosid	Anzahl n	Übelkeit	Erbrechen	Rhythmus- störungen
Strophanthin	28	11	10	11
Digitalis oral	50	17	21	15
Digitalis i.v.	8	3	5	1
Convallaria maialis	8	5	6	1
Scilla maritima	4	3	-	1
Gesamtzahl	98	37	42	29

Tabelle 13

Auftreten von mehreren Intoxikationssymptomen unter
der gleichen Medikation

Glykosid- art	Behandlungen n	Mehr als 1 Sympt. zeigten
Strophanthin	28	3
Digitalis oral	50	3
Digitalis i.v.	8	1
Convallaria maialis	8	2
Scilla maritima	4	0
Gesamt- zahl	108	8 Patienten

Tabelle 14

Herzinsuffizienz und Glukosidnebenwirkungen

Art der Insuffizienz	n	Intoxikationen	%
Doppelseitige Herzinsuffizienz	482	53	11
Rechtsherzinsuffizienz	105	16	15,25
Linksherzinsuffizienz	113	13	11,5
Ohne Insuffizienzzeichen	51	6	11,75
Gesamtzahl	751	88	

Tabelle 15

Häufigkeit der Intoxikationssymptome Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen in Abhängigkeit von der Art der Insuffizienz

Art der Insuffizienz	Anzahl n	Übelkeit	Erbrechen	Rhythmusstörungen	Gesamtzahl
Doppelseitige Herzinsuff.	53	25	26	19	70
Rechtsherzinsuffizienz	16	8	7	2	17
Linksherzinsuffizienz	13	3	6	4	13
Ohne Herzinsuff.zeichen	6	1	3	4	8
Gesamtzahl	88	37	42	29	108

1. Glykosidart und Intoxikationssymptome

Wegen der zu kleinen Zahl der Patienten, die mit Konvallariapräparaten behandelt wurden, und wegen der zu geringen Zahl an Intoxikationsfällen unter der Medikation mit Scilla maritima (Erwartungshäufigkeiten unter fünf), mußte die Untersuchung über eventuelle spezifische Intoxikationswirkung auf Digitalis und Strophanthin beschränkt bleiben. Es ließen sich jedoch auch bei diesen Glykosiden keine signifikanten Unterschiede für die Intoxikationssymptome Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen feststellen. Eventuelle Tendenzen hinsichtlich der Häufung eines dieser Symptome bei den beiden Medikamenten herauszuarbeiten, ist wegen der geringen Abweichung unzulässig (Tabelle 16).

2. Alter und Intoxikationssymptome

Die Matrix von vier Altersgruppen und drei Intoxikationssymptomen ergab keine signifikante Abweichung zwischen gefundenen und erwarteten Häufigkeiten. Auch hier ist wegen der zu geringfügigen Abweichung die Suche nach Tendenzen unzulässig (Tabelle 17).

3. Art der vorliegenden Herzinsuffizienz und Intoxikationssymptome.

Die Berechnung der Häufigkeitsverteilung der drei Insuffizienzgruppen auf Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen zeigte keine signifikante Abweichung zwischen gefundenen und erwarteten Häufigkeiten. Die Gruppe "ohne sichere Insuffizienzzeichen" konnte auch hierbei wegen der zu kleinen Anzahl nicht berücksichtigt werden. Ein Trend zu

Tabelle 16

Befunde und Erwartungswerte für die Prüfung des Einflusses von Strophanthin und Digitalis

Medikament	Übelkeit		Erbrechen		Rhythmusstörungen		Gesamt
	B	E	B	E	B	E	
Strophanthin	11	11	10	12	11	9	32
Digitalis	20	20	26	24	16	18	62

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Gesamt	1,25	2
		kein Unterschied

Tabelle 17

Befunde und Erwartungswerte für die Prüfung des Alterseinflusses

Symptome	Unter 60 J.		Über 60 J.		Gesamt
	B	E	B	E	
Übelkeit	18	18	19	19	37
Erbrechen	22	20	20	22	42
Rhythmusstörungen	12	14	17	15	29

Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Gesamt	4,83	4
		kein Unterschied

B - Befund

E - Erwartungswert

einem bestimmten Intoxikationssymptom bei einer der vorliegenden Insuffizienzarten war wegen der zu geringfügigen Abweichung zwischen erwarteter Häufigkeit und tatsächlichem Befund nicht festzustellen (Tabelle 18).

Tabelle 18

Befunde und Erwartungswerte für die Prüfung des
Einflusses der Insuffizienzart

Insuffizienz	Übelkeit		Erbrechen		Rhythmus- störungen		Gesamt
Doppel- insuffizienz	B	E	B	E	B	E	70
	25	25	26	27	19	18	
Rechts- insuffizienz	B	E	B	E	B	E	17
	8	6	7	7	2	4	
Links- insuffizienz	B	E	B	E	B	E	13
	3	5	6	5	4	3	

Chi- Quadrat		Freiheits- grade	Signifikanz
Gesamt	2,04	4	kein Unterschied

B - Befund

E - Erwartungswert

DISKUSSION

Intoxikationssymptome während der Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden lassen sich trotz aller Vorsicht nicht vermeiden. Mit kleinen Glykosiddosen kann man nur in 1 bis 40 % der Fälle eine Herz- und Kreislaufrekompensation erreichen(1), wobei toxische Symptome immerhin bei bis zu 10 % der Behandelten auftreten. Kann eine Rekompensation nur mit mittleren und großen Dosen erzielt werden, was nach AUGSBERGER (1) in etwa 80 % der Fälle zutrifft, so muß mit Nebenwirkungen kardialer und extrakardialer Natur bis zu 35 % der Fälle gerechnet werden.

Diese Komplikationen sind vor allem darin begründet, daß die Glykosidtoleranz keine konstante Größe darstellt. Dies ist nicht auf eine Änderung der Glykosidwirkung, z.B. im Sinne einer Tachyphylaxie zurückzuführen, sondern auf die sich verändernde Reaktion des Herzmuskels Glykosiden gegenüber (6, 18, 27). Dazu kommt noch die Variabilität des individuellen Glykosidbedarfes, wobei sich therapeutische und toxische Dosen erheblich einander nähern können (2). Die Folge ist die Einengung der therapeutischen Breite.

Eine Altersabhängigkeit der Intoxikationshäufung konnte anhand unseres Krankengutes statistisch ausgeschlossen werden. Eine verminderte Glykosidtoleranz im Alter wird auch von BLUMBERGER (7) verneint. Dies scheint der klinischen Erfahrung und der Ansicht anderer Autoren (26, 37) zu widersprechen. Diese klinische Erfahrungstatsache ist sicher nicht ganz von der Hand zu weisen. Es ist aber zu bedenken, daß auch andere, etwas weniger offensichtliche Ursachen als das Alter zugrunde liegen können: Ein höherer Glykosidbedarf wird im allge-

meinen bei Krankheiten mit gesteigertem Stoffwechsel, vor allem aber beim Cor pulmonale und bei "fortschreitender chronischer Herzschwäche" festgestellt (6, 18). Ein dekompensiertes Cor pulmonale oder eine degenerative chronische Herzinsuffizienz führen zusätzlich noch aufgrund einer zunehmenden Hypoxie des Herzmuskels zu einer verminderten Glykosidtoleranz (18). Mit steigendem Glykosidbedarf und verminderter Glykosidtoleranz muß aber auch die Anzahl der Nebenwirkungen zunehmen. Da Erkrankungen mit gesteigertem Glykosidbedarf und verminderter Glykosidtoleranz, wie ein dekompensiertes Cor pulmonale z.B. im Alter häufiger vorkommen als in früheren Lebensabschnitten, liegt der Schluß auf eine scheinbare Altersabhängigkeit der dabei auftretenden Intoxikationshäufung nahe. Vergleicht man aber verschiedene Altersklassen gleicher Ursachen und Art der Herzinsuffizienz und gleichen Dekompensationsgrades, so ist eine signifikante Altersabhängigkeit nicht mehr nachzuweisen.

Im Verlauf einer Herzerkrankung gehen Ansprechbarkeit und Verträglichkeit eines Glykosides oft zurück; dadurch nähern sich naturgemäß toxische und therapeutische Glykosiddosen immer mehr. Die therapeutische Breite wird eingeengt (18). Auch der zeitliche Verlauf einer Erkrankung wirkt also indirekt über die Ansprechbarkeit des Herzmuskels auf Glykoside zugunsten der Intoxikationsneigung. Das wiederum könnte dazu führen, primär das Alter - hier ist die Häufung schon lange andauernder Herzinsuffizienzen am größten - für eine verstärkte Intoxikationsrate anzuschuldigen..

Im Gegensatz zur Prüfung der Altersabhängigkeit ließen sich Unterschiede in der Verträglichkeit der von uns gewählten und überprüften Medikamente nachweisen.

Für die Behandlung mit Glykosiden aus *Scilla maritima* fanden sich Angaben über Intoxikationserscheinungen zwischen Prozentbruchteilen und 12,3 % (3, 11, 13, 15, 17, 20, 25). Die Mehrzahl der Autoren findet aber Intoxikationssymptome bei 1 - 8 % der Behandelten. Unsere Untersuchungen weisen nur in 2,1 % der Fälle Intoxikationssymptome auf.

Von manchen Autoren (11, 15) wird für die *Scilla maritima* eine besonders gute Wirkung auf das dekompensierte Cor pulmonale betont. KUBICEK und Mitarbeiter (18) stellen als Sonderindikation für das Glykosid aus *Scilla maritima* die latente senile Herzinsuffizienz (nach BÜRGER) heraus. Wegen seiner geringen Kumulationsneigung sei dieses Glykosid besser als andere Glykoside für die Therapie der Belastungsinsuffizienz im höheren Lebensalter geeignet. Die gute Steuerbarkeit verbürge außerdem noch ein geringes toxisches Risiko. Wir können uns dem insofern anschließen, als wir eine mit 1 % Signifikanz gesicherte bessere Verträglichkeit gegenüber den anderen geprüften Glykosiden fanden.

Dem Konvallariapräparat, bei dem wir in 17,4 % der Behandlungen Intoxikationssymptome und gegenüber den drei anderen Glykosiden eine mit 5 % Signifikanz gesicherte schlechtere Verträglichkeit fanden, werden in der Literatur zwar kaum Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen angelastet (21, 35), dafür aber eine offenbar etwas häufigere "Neigung zur Begünstigung pektanginöser Beschwerden und Rhythmusstörungen". UHLENBRUCK und SCHMITZ (34) raten deshalb zu niedrigen Anfangsdosierungen, um dieses zu vermeiden. Sie geben als Kontraindikation für Konvallariapräparate den schweren "ventrikulären Block" an.

Die Häufigkeit, in der Digitalisglykoside und Strophanthin Intoxikationssymptome hervorrufen, wird in der Literatur sehr widersprüchlich angegeben. SCHÖLMERICH und Mitarbeiter (30) fanden unter Strophanthinbehandlung in 8,6 % der Fälle Intoxikationssymptome, unter Digoxin und Lanatosid C im Mittel 11 %. BLUMBERGER (8) fand unter Strophanthinbehandlung nur in 3,2 %, unter Digitalistherapie dagegen in 23,1 % der Fälle die Intoxikationssymptome Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen.

Die eigenen Ergebnisse zeigen bei Strophanthin in 9,2 % der Fälle, bei Digitalis dagegen in 10,35 % der Fälle Nebenwirkungen. Dieser scheinbare Unterschied, erwies sich statistisch als nicht signifikant. Es ist jedoch zugunsten des Strophanthin zu berücksichtigen, daß dieses Medikament bei uns meistens als erstes Glykosid oder in akuten Notfallsituationen angewandt wird, den Herzmuskel also in der ungünstigsten Phase trifft.

BLUMBERGER führt den von ihm gefundenen Unterschied z.T. darauf zurück, daß die Glykoside den Elektrolytstoffwechsel des Herzens unterschiedlich beeinflussen, und zwar Strophanthin weniger stark und weniger ungünstig als Digitalis (7). Dies wird jedoch von anderen Autoren bestritten (40).

Davon abgesehen gibt es viele andere Faktoren, die generell das Auftreten von Intoxikationssymptomen unter der Glykosidbehandlung fördern. Zuerst seien die vornehmlich extrakardialen genannt: Subakute und chronische infektiöse Lebererkrankungen oder eine chronische Pankreasinsuffizienz, anhaltende Stauungserscheinungen im großen Kreislauf, die zu einer Beeinträchtigung von Magen- und Leberfunktion führen bis hin zur chronischen Stauungsgastritis und Stauungsinduration der Leber. Dies alles wird für das gehäufte Auftreten von Intoxikationssymptomen bei herzkranken Patienten mit angeschuldigt (14, 24).

Auch das Elektrolytgleichgewicht und der Stoffwechsel des Gesamtorganismus sowie die Nierenfunktion haben nach anderer Ansicht (24) einen nicht zu vernachlässigenden Einfluß auf die Glykosidtoleranz.

Außerdem ist auch unter Umständen einem gleichzeitig verordneten anderen Medikament ein Einfluß zuzuschreiben. So wurde z.B. unter Reserpinbehandlung eine schlechtere Digitalisverträglichkeit gefunden (18), ähnlich bei Kortison - und Insulinmedikation.

Eine Häufung dieser genannten Faktoren in der einen oder anderen Vergleichsgruppe könnte sich für einen Unterschied zwischen Digitalis und Strophanthin sehr wohl auswirken.

Als kardiale Faktoren kämen unter anderem in Betracht: Zunehmende Hypoxie des Herzmuskels (18), die morphologische Struktur des Herzmuskels (24), ferner auch das Elektrolytgleichgewicht des Herzmuskels selbst, das nur indirekt und relativ ungenau, z. B. über den Serumelektrolytspiegel oder aus dem Elektrokardiogramm bestimmt werden kann (24).

Die Art der vorliegenden Herzinsuffizienz übt sicher einen Einfluß auf die Glykosidtoleranz aus. Diese Erfahrung vieler Kliniker (5, 6, 7, 11, 16, 19, 18, 20, 24, 28, 31, 32, 33) konnten wir durch unsere Befunde statistisch belegen.

Für die Linksinsuffizienz findet sich eine 1 % signifikant geringere Neigung zu Intoxikationen im Vergleich mit Rechtsinsuffizienzen, für Rechtsinsuffizienzen alleine eine 10 % signifikant häufigere Intoxikationsneigung gegenüber allen anderen berücksichtigten Insuffizienzarten. Für die Linksinsuffizienz alleine ergab sich dagegen eine 5 % signifikant geringere Neigung zu Intoxikationen gegenüber den anderen drei Insuffizienzarten.

Auf Grund dieser Signifikanzanalyse ist es z.B. denkbar, daß ein scheinbarer Unterschied zwischen Digitalis und Strophanthin in Bezug auf die Intoxikationsneigung gefunden werden kann, wenn zufällig in dem Digitaliskollektiv mehr Rechtsinsuffizienzen und in dem Strophanthinkollektiv mehr Linksinsuffizienzen behandelt werden. Um ein solches, nur formalrichtiges Ergebnis zu vermeiden, wurden die diskutierten Zufälligkeiten durch Parameterausgleich vor der Häufigkeitsanalyse berücksichtigt.

Die Häufigkeit der Intoxikationen hängt außerdem noch von der Art der Aufsättigung ab, worauf z.B. SCHÖN und SCHRÖDER (31) hinweisen. Auch die Wahl des Digitalisglykosides kann ein Ergebnis beeinflussen. SCHÖLMERICH und Mitarbeiter (30) berichten z.B. über 20 % Intoxikationen bei Digitoxin und 10,8 % unter Lanatosid C Medikation. BLUMBERGER (9) stellte fest, daß die Neigung zu Extrasystolen und Bigeminie unter Digitalisbehandlung bei Digitoxin am größten und abfallend über Acethyldigitoxin, Lanatosid A, Digoxin und Lanatosid C immer kleiner wird. Es zeigt sich also, daß unter besonders lange wirkenden Glykosiden eher Intoxikationserscheinungen auftreten (30) oder zumindest vom Arzt häufiger erfaßt werden, als unter Glykosiden, die relativ rasch "abklingen". Auch diese Kriterien wurden bei der Signifikanzanalyse berücksichtigt.

Zusätzlich ist auch die Reihenfolge, mit der die Herzglykoside nacheinander angewandt werden, für die Verträglichkeit nicht ohne Bedeutung. BLUMBERGER konnte zeigen, daß Digitalis nach Strophanthinvorbehandlung wesentlich besser verträglich ist als umgekehrt (7).

Bei einer tabellarischen Literaturzusammenfassung über die Nebenwirkungen der Glykosidtherapie sind gastrointestinale Manifestationen und Rhythmusstörungen im berücksichtigten Material annähernd gleich häufig vertreten (Tabelle 19). Für diese Nebenwirkungen lag uns ein ausreichendes und daher statistisch bearbeitbares Zahlenmaterial vor. Dafür mußte auf die Auswertung anderer, nicht so häufiger Nebenwirkungen, wie Mammahypertrophie und sonstige endokrinologische Nebenwirkungen, neurologische und zerebrale Erscheinungen und entoptische Phänomene verzichtet werden. Diese selten auftretenden Intoxikationssymptome, die nur in einem sehr großen Kollektiv prozentual faßbar sind, wurden in letzter Zeit von BLOCK (10), SCHÖLMERICH (29) und BLUMBERGER (6) zusammengefaßt und besprochen.

RICCITELLI und HIRSCHFELD (27) stellen zur Diskussion, ob nicht manche der im Laufe einer Digitalisbehandlung auftretenden Reaktionen allergischen und nicht nur toxischen Ursprungs sind. Die beiden Autoren fanden nämlich bei 17200 Hauttests an 430 Patienten mit vier verschiedenen Digitalispräparaten im Durchschnitt bei 19 % der Patienten positive Reaktionen.

Ob die selten vorkommenden sogenannten "Digitalisdelirien", Kopfschmerzen, Schwindel und gelegentlich auch Neuralgien direkt auf das Medikament zurückzuführen sind, bedarf noch einer weiteren Klärung (29).

Aus den Befunden in Tabelle 15 scheint eine unterschiedliche Häufung der erwähnten Intoxikationssymptome bei den einzelnen Arten der Herzinsuffizienz hervorzugehen. Berücksichtigt man aber die Ergebnisse der vorher durchgeführten Häufigkeitsanalysen, in denen die Parameter Alter und Art der Medikation ausgeglichen sind, so zeigt sich in der

Tabelle 19

Glykosidnebenwirkungen, zusammengestellt aus der Literatur

	A	B	C	D	E	F	G
Anorexie, Übelkeit, Erbrechen	48%	60%	25,3%	52,6%	58,9%	59,7%	73,1%
Diarrhoe	8,5%	6,1%	-	-	?	?	-
Cerebrale und neuromuskuläre Symptome, allgemeine Schwäche	11,8%	12,8%	4,8%	20,3%	?	?	-
Visuelle Symptome	15,2%	12,2%		15%	?	2,7%	-
Herzrhythmus -und Leitungsstörungen	66%	95%	70%	69%	41%	37,5%	26,9%
Todesfälle	2,6%	4%	-	-	?	?	-
Ohne subjektive Symptome	44%	25%	-	?	-	-	-

zu Tabelle 19

- A - 300 Fälle, zusammengestellt aus vier Publikationen, nur Digitalispräparate einschließlich folia digitalis (23).
- B - 148 Fälle von CAPELLER und Mitarbeiter (12).
- C - 205 Fälle von SCHÖLMERICH und Mitarbeiter (30).
- D - 192 Fälle von BURWELL und Mitarbeiter, zit. nach BLUMBERGER (6).
- E - 212 Fälle von LANG, modf. (22). Strophanthin, Digitalis, Scilla maritima, Convallaria maialis.
- F - 72 Fälle von BLUMBERGER modf. (6). Nur Strophanthin und Digitalis.
- G - 88 Fälle, eigenes Material.
-

Häufigkeit des Auftretens von Übelkeit, Erbrechen und Rhythmusstörungen kein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Unterschied. Es besteht nach unserem Material kein Grund zur Vermutung, die Art der Herzinsuffizienz oder das Alter der behandelten Patienten habe einen Einfluß auf die Art des einzelnen Intoxikationssymptomes.

Ob eines der vier Glykoside eine Tendenz hinsichtlich besonderer Intoxikationssymptome zeigt, läßt sich hier nur für Digitalis und Strophanthin untersuchen. Die Glykoside aus Konvallaria maialis und Scilla maritima konnten aus den oben angegebenen statistischen Gründen nicht mitberücksichtigt werden.

In unserem Patientengut hat sich keine Abhängigkeit der Intoxikationssymptome Übelkeit, Erbre-

chen und Rhythmusstörungen vom benutzten Glykosid feststellen lassen.

Auch hier ergeben sich von verschiedenen Autoren widersprechende Befunde. BLUMBERGER (7) betont als ausgeprägtesten qualitativen Unterschied die Fähigkeit Arrhythmien hervorzurufen, die er bei Digitalis und Strophanthin im Verhältnis 8,2 : 1 bei 1000 Fällen fand. Ebenso stellte er für das Erbrechen ein Verhältnis von 6,5 : 1 zu Lasten der Digitalis fest. Hierbei stellt er allerdings in Rechnung, daß ein Teil des Erbrechens durch oral gegebene Glykoside gastrogen ausgelöst worden sein könnte. Außerdem wird das Verhältnis günstiger, wenn Digitalis erst nach Strophanthinvorbehandlung gegeben wird. SPANG (32) weist darauf hin, daß nicht jede Rhythmusstörung unter Glykosidmedikation auch auf das Glykosid zurückzuführen sei, im Gegenteil komme dem Grundleiden eine weitaus größere Bedeutung zu. Ferner erwähnt er die Tatsache, daß fast jede bekannte Rhythmusstörung unter Digitalis nicht nur erzeugt werden, sondern auch wieder verschwinden kann, wobei dem Herzglykosid nicht einmal immer die Hauptrolle zuzuschreiben sei.

Nach anderer Ansicht hat die Art des Glykosids keinen Einfluß auf die Symptomatik der Intoxikationen. Allerdings können die Symptome beim gleichen Patienten wechseln (39).

Wenn wir voraussetzen, daß das Verhältnis von therapeutischer zu toxischer Dosis - die therapeutische Breite des einzelnen Glykosides - unter äquivalenten Dosen nicht verschieden ist (23), müßte theoretisch die Wahrscheinlichkeit einer Intoxikation bei den verschiedenen Glykosiden gleich groß sein (18). Nur so wäre auch zu verstehen, daß eine Verdoppelung der minimal wirksamen Dosen von verschiedenen Digitalisglykosiden keine sichere Häufung von bestimmten Nebenwirkungen und keine ein-

deutige Differenzierung von der Zahl der Nebenwirkungen her ergeben (3).

Die Intoxikationsrate im Weltschrifttum liegt - wie schon erwähnt - zwischen 10 und 20 %. Sicher sind eine große Zahl von Einzelfaktoren an dieser relativ großen Schwankung ursächlich beteiligt. Es sollte Aufgabe einer statistischen Untersuchung sein, diese Einzelfaktoren rechnerisch zu berücksichtigen, um nicht nur formal richtige, sondern weitestgehend auch kausal akzeptable Aussagen machen zu können. Dies trifft aber auf große Schwierigkeiten, denn alle Einzelfaktoren zu berücksichtigen ist kaum möglich. Es müßte jeder Faktor zuerst auf seine Aussagekraft und auf den Grad der Einwirkung hin überprüft werden. Die restlichen, noch als wichtig erachteten Faktoren verteilen sich dann auf das statistische Kollektiv. Jemehr einflußnehmende Faktoren aber berücksichtigt werden, um so mehr Faktoren müssen auch vor der statistischen Vergleichberechnung ausgeglichen werden. Diese wiederum setzt eine sehr große Patientenzahl voraus. Denn wenn sich viele Faktoren in eine kleine Patientenzahl teilen sollen, ist eine statistische Berechnung naturgemäß schwieriger und unter Umständen auch weniger aussagekräftig.

ZUSAMMENFASSUNG

Von 1238 Krankenblättern herzkranker Patienten konnten 751 in einer signifikanzstatistischen Analyse dazu benutzt werden, einen Einblick in die gegenseitigen Beziehungen von Alter, Glykosidart (Strophanthin, Digitalis, Convallaria maialis, Scilla maritima), und Insuffizienzart (Doppel-, Links-, Rechtsinsuffizienz) auf der einen Seite, sowie der Glykosidnebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Rhythmusstörungen) auf der anderen Seite zu geben. Die statistischen Untersuchungen wurden zur Erhöhung der Aussagekraft unter Parameterausgleich durchgeführt. Es wurden als wichtigste Tatsachen festgestellt:

1. Eine Abhängigkeit der Intoxikationshäufung vom Alter, ist statistisch nicht belegbar.
2. Strophanthin und Digitalis zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Intoxikationshäufung.
3. Scilla maritima besitzt eine signifikant bessere Verträglichkeit als die übrigen untersuchten Glykoside; Convallaria maialis weist eine starke Tendenz zu schlechterer Verträglichkeit auf.
4. Linksinsuffizienzen zeigen eine signifikant geringere Neigung zu Nebenwirkungen als Rechtsinsuffizienzen.
5. Bei Linksinsuffizienzen werden alle berücksichtigten Glykoside besser vertragen als bei Rechts- und Doppelinsuffizienzen.
6. Eine besonders starke Intoxikationsneigung besteht dann, wenn Patienten unter 60 Jahren, die gleichzeitig an einer Rechtsinsuffizienz leiden, mit Digitalis behandelt werden. Das gleiche gilt für Patienten über 60 Jahren mit einer Doppelinsuffizienz.

7. Das Alter hat keinen statistisch gesicherten Einfluß auf die Art der von uns untersuchten Nebenwirkungen.
8. Die Wahl des Glykosides ändert die Intoxikationssymptomatik nicht.
9. Bei keiner der Herzinsuffizienzarten war eine Häufung der berücksichtigten Nebenwirkungen signifikanzstatistisch nachweisbar.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Augsberger, A.: Klin. Wschr. 32, 945 (1954)
2. Battermann, R. C., e.a.: Am. Heart J., 34, 663,
(1947)
3. Battermann, R. C., in E. G. Dimond: Digitalis,
Springfield 1957
4. Becker, D.: Der Landarzt, 19, 831, (1965)
5. Blumberger, Kj., e.a.: Med. Mschr., 9, 599 (1954)
6. Blumberger, Kj.: Verh. dtsh. Ges. Kreisl. Forsch.
26. Tagung, 24, (1960)
7. Blumberger, Kj. in: Prax. d. Herz- u. Kreisl. Erkr.,
417, J.F. Lehmanns Verlag
München
8. Blumberger, Kj. aus: Regensburger Jahrbuch f.
ärztl. Fortbildung, 12 (1965)
9. Blumberger Kj. aus: Regensburger Jahrbuch f. ärztl.
Fortbildung, 9 (1961)
10. Block, K.: Münch. Med. Wschr., 20, 942, (1964)
11. Bopp, K. H.: Münch. Med. Wschr., 49, 2265, (1964)
12. Capeller, W., G. D. Copeland e.a.: Am. intern. Med.,
50, 869, (1959)
13. Chesler, E., Levine, N. W.: Medical Proceedings
- Mediese Bydaes, 23, 500,
(1966)

14. Dauphin, G.: Arch. Mal Coeur, 53, 654, (1960)
15. Feiks, F. K.: Wien. Med. Wschr., 11, 237, (1960)
16. Gilbert, R.: Am. Heart J., 64, 284, (1962)
17. Holler, H. D.: Therapie d. Ggwart, 5, (1965)
18. Jahrmärker, H. : Der Internist, 9, 341, (1964)
19. Korth, C.: Klinik d. Herzhrythmusstörungen,
in: Cobet R., Gutzeit, K., Bock, H.E.,
Klinik d. Gegenwart, Urban und Schwarzen-
berg Verlag, München - Berlin 1955
20. Kubicek, F., Lindner, A., Polzer, K.: Wien.
klin. Wschr., 1, 12, (1965)
21. Kuját, R.: Dtsch. Med. Wschr., 1, 45, (1954)
22. Lang, E.: Med. Klinik, 24, 975, (1964)
23. Jahrmärker u. Schwiegh, in: Mohr, Staehelin:
Handbuch der Inneren Medizin, Band 9,
Teil 1, 490, (1960)
24. Müller, P.: Schw. Med. Wschr., 33, 1038, (1963)
25. Muth, H. W., Weyer, H.: Med. Welt, 51, 2883,
(1965)
26. Nocker, J.: Tg. d. Dtsch. Ges. f. Gerontol.,
Nbg. 1967
27. Riccitelli, M. L. u. Hirschfeld, H.: J. Am.
Geriat. Soc., 9, 277, (1961)
28. Schmidt, W.: Anlage u. statistische Auswertung
von Untersuchungen, M. u. H.
Schaper Verlag Hannover, 1961

29. Schölmerich, P., aus: Regensburger Jahrbuch für
Ärztl. Fortbildung, 12, 357,
(1965)
30. Schölmerich, Pabst, Jahrreis u. Lange: Dtsch. Med.
Wschr., 1, 12, (1964)
31. Schön, R., Schröder, R.: Med. Welt, 36, 1865,
(1962)
32. Spang, K. aus: Rhythmusstörungen d. Herzens, 409,
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1957
33. Storz, H.: Med. Welt, 15, (1962)
34. Uhlenbruck, P., Schmitz, W.: Dtsch. Med. Wschr.,
46, 1718, (1954)
35. Wiedemann, E.: Hippokrates, 19, 771, (1964)
36. Wilde, E.: Münch. Med. Wschr., 4, 92, (1954)
37. Wollheim, E.; Tg. d. Dtsch. Ges. f. Gerontol.,
Nbg. 1967
38. Schamroth, Church e. a.: Zit. in Schölmerich
e.a., (30)
39. Lown, Frye, Dick e.a.: Zit. in Jahrmärker (18)
40. Diskussion während der Theraphiewoche, Karlsruhe
1967

LEBENS LAUF

Georg Ulrich Hahn, geb. 13. Januar 1941 in Gelnhausen / Hessen, röm. - katholisch getauft.

Eltern: Dr. med. Joseph Hahn, praktischer Arzt und Ehefrau Traute, geb. Tybus.

Grundschul - und Gymnasiumsbesuch in Gelnhausen von 1947 - 1961. Am 27. Februar 1961 Abitur am Grimmelshausen - Gymnasium in Gelnhausen.

Student der Medizin ab Sommersemester 1961 an der Universität Erlangen - Nürnberg.

Vorphysikum 1963, Physikum 1964, beides an der Universität Erlangen - Nürnberg.

Eheschließung 1965 mit Erika Hahn, geb. Reithinger.

Ab Wintersemester 1964 bis Sommersemester 1967

Kursassistent am II. Physiologischen Institut der Universität Erlangen - Nürnberg, Direktor Prof.

Dr. med. E. Wetterer.

Medizinisches Staatsexamen an der Universität

Erlangen - Nürnberg, begonnen am 1. September 1967, beendet am 25. Januar 1968.

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz,) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
